

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

326

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Henri, Paul, Jacques, Adrien, Marie HERNANDEZ

Né le 30 Avril 1912, à Toulon s/ Mer (Var).

Présentée et soutenue publiquement le 19 NOV 1942 19

**De la Fréquence et de l'Importance
des
Sensibilisations par les Pommades
aux Anesthésiques Synthétiques**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Henri, Paul, Jacques, Adrien, Marie HERNANDEZ

Né le 30 Avril 1912, à Toulon s/ Mer (Var).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**De la Fréquence et de l'Importance
des
Sensibilisations par les Pommades
aux Anesthésiques Synthétiques**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	MONDOR.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LOEPEP.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	BROCQ.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	DONZELOT.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	LACOMME	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LAVIER	Parasitologie.	
BONNET	Bactériologie		LELONG	Pathologie	médicale.
BOULIN	Pathologie	médicale.	LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
BROUET	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.	MARCHAL	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.		MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
COSTE	Pathologie	médicale.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	PATEL	Pathologie	chirurgicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		RENARD	Ophthalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RICHET	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie	chirurgicale.
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	pathologique.			
VILLARS	Pathologie	médicale.			
DE GENNES	Pathologie	médicale.			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie	Pathologie.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	— Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.	PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.	
			VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551805_0030

A MON PERE
LE MEDECIN EN CHEF DE LA MARINE
HERNANDEZ

MON PREMIER MAITRE

A qui je dois tout.

A MA MERE

*En témoignage de ma pro-
fonde affection.*

A MA FEMME

A MON FILS

A MA SŒUR

A MA BELLE-MERE

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Professeur de Clinique Dermatologique
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre haute
admiration pour le grand hon-
neur qu'il a bien voulu nous
faire en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES FLANDIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il trouve ici l'expression de
ma profonde reconnaissance,
pour l'enseignement si paternel
et affectueux qu'il nous dis-
pensa au cours des deux années
pendant lesquelles nous avons
assuré dans son service les fonc-
tions d'externe.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVOIR

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Professeur de Médecine Légale
Officier de la Légion d'Honneur

*Son inépuisable et souriante
érudition, nous fit toujours pa-
raître aimable l'étude de la Mé-
decine Légale et des Maladies
Professionnelles.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
le modeste témoignage de ma
très respectueuse reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ R. PIEDELIEVRE

Officier de la Légion d'Honneur

En reconnaissance de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner tant à la Faculté qu'à l'Institut Médico-Légal.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RICHON

Assistant de consultation de l'Hôpital Saint Louis

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui guida nos premiers pas en dermatologie, et avec lequel nous avons travaillé dans une atmosphère remplie de sympathie et de bonne humeur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI RABEAU

Chef de Laboratoire de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a inspiré ce travail.

Qu'il veuille bien recevoir ici l'expression de nos remerciements.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR TREMOLIERES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ OKINCZYK.

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. NOBECOURT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

A MES EXCELLENTS AMIS

MESSIEURS LES DOCTEURS :

AUDOLY, BEMELMANS, CAMUS,

FRANÇOIS FLANDIN, FENELON, GONTIER,

LEBLANC, MORICE ET ROUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR ISEMEIN

Médecin des Hôpitaux de Marseille

*En qui j'ai trouvé au cours de
la guerre 1939-1940, un chef, un
ami, et un Maître incompara-
bles.*

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Au cours des deux années que nous venons de passer dans le service de Monsieur le Docteur FLANDIN à l'Hôpital Saint-Louis, il nous fut donné de nous pencher tout d'abord avec incompréhension et étonnement, puis avec curiosité et intérêt sur une gamme infinie de dermatoses.

Parmi celles-ci, il en est une catégorie qui ne cessa de revêtir à nos yeux un intérêt toujours croissant à mesure que nous avancions bien péniblement à travers les arcanes de la Dermatologie.

En effet, nous fûmes à maintes reprises impressionnés par le nombre considérable de dermites artificielles dont étaient porteurs les malades qui se pressaient vers les consultations du Docteur FLANDIN.

Notre curiosité ne pouvait qu'être satisfaite dans un tel service, où grâce à la souriante collaboration de tous, et tout particulièrement à la grande bienveillance, et l'inépuisable expérience de Monsieur RABEAU nous fûmes admis dans son laboratoire de recherches de l'Hôpital Saint-Louis. C'est là qu'avec une pa-

tience dont je lui sais un gré infini, il m'initia à ses beaux travaux sur les dermites artificielles et professionnelles, et consentit à me guider dans l'élaboration de cette thèse, en me prodigant avec patience et autorité, conseils et encouragements qui me firent trouver la « Science » aimable.

La fréquence des dermites artificielles que DARIER définit d'une façon aussi brève que nette « Inflammation de la peau résultant de l'action d'une cause mécanique, physique, ou chimique » est considérable.

Nous ne voudrions pas alourdir notre texte par des statistiques toujours sujettes à caution, mais après nous en être rapporté à différents auteurs, le taux de 50 % ne nous paraît pas excessif. En y insistant davantage nous reviendrons longuement sur le rôle que peut, que doit jouer le facteur « terrain » du sujet ainsi agressé par un agent exogène ou endogène. En effet nous serons amenés à constater que ces dermites professionnelles et médicamenteuses sont le fait soit d'une intolérance innée ou « idiosyncrasie », soit d'une intolérance acquise.

Ce fait étant établi, mais non encore démontré, envisageons maintenant les conséquences souvent fâcheuses, vu les réactions cutanées qu'elles font éclore, que peuvent susciter l'emploi de certaines préparations contenant des anesthésiques synthétiques.

Ce serait puéril et vain de notre part que de vouloir énumérer les affections cutanées justiciables de l'emploi d'une thérapeutique sédative de la douleur.

Et cependant nous en mentionnerons quelques-unes pour tenter de démontrer que le produit actif déposé sur les parties dolentes, n'entraînera pas les mêmes effets suivant la dermatose mise en cause.

En effet, ces produits renfermant des anesthésiques synthétiques, dont nous nous réservons d'étudier dans un chapitre ultérieur la structure chimique, seront appliqués d'une façon toute différente selon qu'il s'agira de telle ou telle affection cutanée. Nous envisagerons aussi le but « final » de ces anesthésiques qui, est incontestablement d'atténuer la douleur, de cette douleur qui peut être le fait de deux facteurs bien différents

En effet, l'application de ces pommades aura pour but soit de calmer un élément douloureux né de la dermatose elle-même, soit bien au contraire de masquer le produit actif, *douloureux par lui-même* étant à la base du traitement.

Enfin on ne tiendra pas pour négligeable la façon dont sera administré le produit synthétique car il est bien évident que le degré de pénétration jouera un rôle actif dans le processus encore mystérieux qui aboutira à l'éclosion de la dermite artificielle.

D'où l'intérêt pratique que l'on aura à faire préciser par le malade s'il s'agit d'une pommade, d'une crème ou d'une solution.

En somme la nocivité de ces substances est d'une

importance inégale; non seulement pour chaque individu, mais encore vis-à-vis de la lésion cutanée sur laquelle on l'aura appliquée.

Il est hors de doute que l'emploi de ces pommades devient de plus en plus généralisé; et ne fera que croître à mesure qu'une habile publicité les fera connaître davantage du grand public.

Nous nous empressons d'ailleurs d'ajouter que leur efficacité est certaine, et l'on conçoit aisément combien peut paraître légitime leur emploi aux yeux des malades porteurs d'affections cutanées revêtant un caractère douloureux.

Il nous faut également insister sur le fait que ces préparations, vu leur action sédative, sont appliquées pendant des périodes parfois très prolongées, le plus souvent dans des régions très congestives, ce qui favorise leur pénétration, d'autant que les malades les emprisonnent fortement sous des pansements souvent demi occlusifs.

Prenons quelques exemples pour illustrer nos précédentes affirmations.

Tous les prurits, quel qu'en soit l'origine, et plus particulièrement ceux qui « ne font pas leur preuve » amènent les sujets qui en souffrent à faire un usage immodéré de pommades anesthésiques. Si ces prurits sont localisés à un membre, on voit souvent le malade arriver avec un pansement fermé; lui stricturant

les téguments, et très rarement renouvelé. L'on conçoit, combien un contact aussi intime et aussi prolongé entre la peau et l'anesthésique peut favoriser la pénétration de ce dernier.

Il peut s'agir également d'un zona avec parfois ses douleurs continues ou paroxystiques « feu sacré, feu Saint Antoine de Viellard » qui peuvent causer au patient une véritable torture. L'application d'une pommade anesthésique ne se fera pas toujours sans amener une dermite cutanée d'un polymorphisme infini. La même cause ne produisant en dermatologie, hélas jamais les mêmes effets.

Quel qu'en soit l'étiologie, les dermites ulcéreuses se traduisent toutes par des pertes de substances plus ou moins importantes en mettant à vif l'épiderme ou le derme.

Une dose minime d'une crème contenant un anesthésique synthétique déposée sur ces régions hypervascularisées, et étant appliquée plusieurs fois, réalisera une sensibilisation presque comparable à celle que l'on obtient artificiellement sur l'animal..

Bien que nous ne manifestations aucune prévention particulière envers telle ou telle préparation spécialisée, il nous faudra en citer quelques-unes par le nom sous lequel elles sont délivrées dans le commerce.

Le but de cette énumération aura un double intérêt : tout d'abord elle nous permettra de fixer leur

composition globale en faisant intervenir tous les produits qui la constituent, et de plus elle nous renseignera sur le pourcentage de l'anesthésique qui prend part à chaque spécialité. Une fois isolé chaque anesthésique sera étudié séparément du point de vue de sa structure chimique et des parentés organiques qui peuvent les unir les unes aux autres.

MM. FLANDIN, RABEAU et Mlle UKRAINZYC ont étudié par la méthode des tests un grand nombre de malades, ils ont constaté que le degré de sensibilité était variable suivant chaque individu, et suivant la préparation utilisée. Ils ont établi la relation entre la fréquence plus ou moins grande de la sensibilisation et la formule chimique, et de plus ils ont démontré l'importance de la fonction amine et de sa situation : ce qui les a amenés à faire état d'une notion nouvelle : la sensibilisation de groupe.

Ultérieurement, MM. NITTI, BOVET et DEPIERRE, opérant non plus sur l'homme, mais sur le cobaye, ont confirmé cette notion, en montrant l'importance que joue la position en para dans la production des phénomènes allergiques.

Les problèmes que posent une telle notion sont multiples. Nous nous attacherons dans cette thèse grâce aux travaux des auteurs précités à en tirer des conclusions d'ordre pratique.

Mais avant que d'aborder ce chapitre strictement

limité à des recherches de laboratoire, il ne nous faudra pas perdre de vue l'un des buts principaux de ce travail, qui est de démontrer par des observations cliniques la fréquence et l'importance des sensibilisations par les anesthésiques synthétiques.

En Dermatologie, plus que dans toute autre branche de l'activité médicale, on a toujours à l'esprit cette notion de sensibilité que l'on a trop souvent voulu opposer à l'immunité. Mais comme le dit DARIER, entre ces deux états « comme entre le blanc et le noir, existe toute une nuance de gris ». Et l'étude des tests, qui peut être considérée comme le baromètre de chaque susceptibilité individuelle vis-à-vis de tel ou tel produit nous confirmera la véracité de cette affirmation.

En effet nous constaterons que la virulence de l'agression de l'agent externe variera avec la susceptibilité propre de chaque individu; les uns ne présenteront qu'un érythème passager excessivement discret; chez d'autres nous verrons apparaître une dermite qui pourra prendre des proportions excessivement importantes.

Très rarement, ces accidents, causés par l'application intempestive d'une pommade contenant des anesthésiques synthétiques, se produiront chez des individus « neufs » c'est-à-dire chez des sujets qui auront été mis pour la première fois en présence de produits incriminés. On est obligé d'invoquer ici le fait d'une sen-

sibilité innée, d'une prédisposition constitutionnelle d'origine tout à fait inconnue qu'on appelle idiosyncrasie.

Elle apparaîtrait donc comme une sensibilité innée ou constitutionnelle qui s'opposerait à la grande majorité des sujets qui sont déclarés « immuns ».

On s'est demandé si elle ne correspondrait pas à une sensibilisation antérieure occulte personnelle ou peut être héréditaire ?

En effet, BLOCH pour la moitié des sujets sensibles retrouverait une idiosyncrasie chez les ascendants.

Mais d'une façon générale il est un fait qui sera le plus souvent vérifié ici, c'est que les sujets sensibles le sont d'ordinaire pour un seul agent, et la polyvalence vis-à-vis de divers « allergènes » trouvera son application lorsque nous étudierons ces « réactions de groupe » si typiques.

En somme on est en droit de penser avec DOERR que les idiosyncrasiques ne seraient après tout que des « sursensibilisables ».

Mais il n'en est pas toujours ainsi ; car si cette éventualité éveille d'emblée le diagnostic de dermite par intolérance innée au produit mis en cause, le plus souvent on est en présence d'un malade qui jusqu'au jour où il se décide à venir consulter son médecin, avait parfaitement toléré pendant longtemps l'application régulière du médicament qui est la cause des lésions qu'il constate.

Il s'est donc produit une modification dans son organisme. D'un état d'immunité vis-à-vis de cet agent il a passé à une sensibilité; laquelle a deux caractères remarquables.

Tout d'abord c'est qu'en général elle est totalement indépendante de la dose, et peut se manifester sous l'action d'une intensité minime. Il semblerait que le « seuil » fut abaissé dans de très notables proportions.

D'autre part cette sensibilité est ici élective à un très haut degré. Cette notion d'électivité pourrait nous être d'un précieux concours pour établir parfois un diagnostic souvent difficile entre une dermite par intolérance innée, et une sensibilisation acquise.

Cette sensibilisation est tantôt brusque, tantôt progressive, mais on pratique la discrimination entre ces deux ordres de fait n'est pas toujours facile à établir.

Dans le premier cas on a pu souvent reproduire expérimentalement cette sensibilisation brusque. Il s'agit le plus souvent d'un sujet qui, considéré jusque là comme normal, se met à réagir très violemment sous l'action d'une substance qui jusqu'ici ne l'avait nullement incommodé.

Mais les exemples de sensibilisations progressives sont encore plus nombreux. C'est sur elles que reposent d'ailleurs la plupart des dermites professionnelles. On se perd en conjectures au sujet des phénomènes

qui les font naître. On a supposé une modification dans les conditions physiologiques, hygiéniques ou pathologiques particulières au sujet, et cependant il est presque la règle qu'on en trouve aucune à invoquer. Par contre à l'opposé de ce que nous avons dit dans le paragraphe précédent, la sensibilité progressive se prête très mal à l'expérimentation.

A côté de cette sensibilisation générale, il faut admettre qu'il existe une sensibilisation locale. Fréquents sont les exemples où une portion de téguments seulement a été sensibilisée à des substances chimiques, organiques, voire médicamenteuses.

On sait que beaucoup d'éruptions médicamenteuses ont tendance à se reproduire régulièrement sur les mêmes tâches.

DARIER parle dans ces cas de sensibilisation et même de désensibilisations locales, l'une et l'autre plaidant en faveur du siège tégumentaire de la sensibilité; et d'ailleurs Monsieur GOUGEROT a insisté à maintes reprises sur la fréquence des sensibilisations régionales.

Peut-on maintenant déclarer sans réserves que la sensibilisation est d'ordre allergique et même anaphylactique ?

L'idiosyncrasie rentre-elle dans le même cadre ?

Le mécanisme pathogénique est-il le même dans ces deux cas ?

Peut-on invoquer uniquement des phénomènes d'ordre anaphylactique —

Admettons que la sensibilisation se produise comme l'énonce WIDAL « par la muqueuse digestive ou par la muqueuse respiratoire, que pénètrent en nous, parfois à des doses infinitésimales, les innombrables substances avec lesquelles nous met en contact le jeu même de la vie, et dont l'action longtemps répétée arrive parfois à ne nous sensibiliser qu'après des années

Mais les conditions caractéristiques de la réalisation du choc anaphylactique ne se sont pratiquement jamais réalisées dans les cas qui nous occupent à savoir l'action préparante, le délai d'incubation, la transmissibilité par anaphylactisation passive; la crise hémoclasique.

La prédisposition se ramènera donc à un état de sursensibilité du sujet, qui ne se distinguera du sujet normal qu'en ce qu'il est apte à réagir d'une façon « inconstante » et « capricieuse » à une foule d'agents qu'un autre tolère admirablement.

L'idiosyncrasie est-elle du même ordre que l'allergie ? On a pu supposer qu'elle pourrait résulter d'une pénétration inaperçue préalable d'une allergine soit par la voie trans placentaire, soit par le lait maternel, on ne peut évidemment prouver de telles hypothèses, mais le fait sur lequel nous insistions plus haut, à savoir qu'il existe des idiosyncrasies héréditaires, peut

apporter à cette thèse un commencement de vérification.

En somme que conclure ? Quelle différence existe-il entre un état normal et un état idiosyncrasique ? Pas de différence essentielle ; mais à coup sûr une différence de degré portant sur le seuil, sur le délai, et sur l'évolution de ces réactions anormales.

Avec DARIER résumons comme suit la notion générale qui ressort des plus récentes recherches.

La sursensibilité, qu'elle se présente sous forme d'idiosyncrasie ou de sensibilisation, ne doit pas être considérée comme un phénomène étranger, totalement différent des réactions normales de l'organisme.

La sursensibilité n'est après tout qu'un phénomène de défense, certes exagéré, dépassant toujours le but, « la machine humaine ayant dans ces cas ses freins déréglés ».

Et on ne saurait contester que les travaux de RICHET, WIDAL, PASTEUR-VALLERY-RADOT et leurs Ecoles ont jeté une certaine lumière sur ces phénomènes confusément interprétés par les anciens maîtres et qui faisaient écrire à BESNIER : « L'érythème de l'urticaire n'est pas l'effet direct de la cause toxique qui paraît les produire ; c'est le malade qui fait l'éruption ; l'agent externe ne joue que le rôle du doigt sur la détente d'un fusil chargé... »

Revenons maintenant à nos malades porteurs de dermites artificielles dûes par ces sensibilisations à ces pommades anesthésiques.

Qu'elle soit acquise ou innée cette sensibilisation va se manifester cliniquement par des symptômes inflammatoires variés.

Nous nous sommes attachés au début de ce travail à démontrer que l'usage de ces pommades était précisément en vigueur soit pour masquer l'action irritante d'une substance active, soit pour procurer une sédation de la douleur.

Donc nos malades vont se présenter à nous soit porteurs de plusieurs lésions, l'une étant le fait de la dermite pour lequel il a été consulté, l'autre étant la part de la dermite artificielle.

Parfois également la lésion cutanée est monomorphe, et la difficulté pour le médecin est encore plus grande pour faire la part de ce qui revient à l'une ou l'autre cause.

Il serait vain d'élaborer une classification de ces dermites uniquement pour les lésions cliniquement constatables. La cause étant la même, les lésions seront d'un polymorphisme absolu vis-à-vis de tel ou tel individu; depuis le simple et passager érythème jusqu'à l'eczéma le plus impressionnant.

Toutefois la tâche du médecin sera facilitée, lors-

que le malade avouera que sur une dermite très discrète jusqu'alors, il a vu apparaître après l'application d'une pommade contenant un ou des anesthésiques synthétiques, l'énorme placard eczématiforme qu'il lui met sous les yeux.

Mais où les choses se compliquent, c'est lorsque plusieurs pommades ont été utilisées par le malade, et qu'il s'agit d'établir nettement d'une façon précise celle que l'on doit accuser comme étant responsable de la dermatose, et ceci en vue de la prophylaxie et du traitement.

Les seules armes vraiment efficaces que nous ayons actuellement pour dépister ces dermatoses dues à des sensibilisations, nous sont données par l'étude des tests, que nous allons envisager dans ce chapitre.

Cette question a soulevé et soulève toujours d'acerbés critiques, et OPPENHEIM figure parmi ceux qui accordent le moins de crédit à cette méthode.

Nous citerons en sa faveur cette phrase que pronçait au Congrès de Copenhague DARIER en 1930.

« Il est certain que l'exploration fonctionnelle de la peau exige un temps énorme et que des résultats sont souvent décevants; cela doit conduire à en *améliorer la technique* et non à l'abandonner, et surtout à lui demander plus qu'elle n'est capable de donner. Si des réactions transépidermiques ne peuvent pas déceler la vérité tout entière, il suffit qu'elles révèlent clai-

rement une intolérance particulière pour que cette parcelle de vérité ait déjà une précieuse valeur. »

M. RABEAU s'est justement attaché à améliorer cette technique et à préciser les questions de taux, de dilution, de solvant, de mode d'application, etc... et le test palpébral qu'il a proposé constitue un mode d'exploration de sensibilité plus grand qui peut dans certains cas être d'un appoint décisif.

Un « individu » peut se montrer intolérant pour une gamme infinie de substances, aussi faut-il avoir à sa disposition pour tester le sujet une quantité innombrable de produits antigènes. En pratique, et plus spécialement dans le sujet qui nous occupe ici, une variété d'une trentaine de produits suffit pour donner dans la plupart des cas une réponse satisfaisante.

Mais cette épreuve cutanée ne pourra être pratiquée avec plein succès que lorsque le médecin aura étudié cliniquement son malade, l'autre longuement interrogé, ayant amassé ainsi des éléments qui pourront le guider vers la voie de ses premières recherches.

Cette épreuve fonctionnelle fut pratiquée initialement par J. JADASSOHN en 1896.

Mais ce sont les Américains qui les premiers cherchèrent à faire la preuve de la sensibilisation anaphylactique chez l'homme en explorant les tissus cutanés à l'aide des antigènes qu'ils soupçonnaient être à l'origine des accidents observés.

La méthode des tests cutanés n'est devenue usuelle que depuis les travaux de P. BLOCH et de son école.

Voici la technique qu'emploie M. RABEAU dans son laboratoire de l'Hôpital Saint-Louis. Au centre d'un carré d'emplâtre adhésif de 5 cm. de côté, on pose un morceau de compresse de 3 cm. de côté; et l'on place en son milieu un carré de papier buvard de 1 cm³ de côté. Sur ce petit buvard on déposera la quantité nécessaire (taux de dilution, seuil, solvant, etc...) de la substance à éprouver. On appliquera alors sur la peau saine l'emplâtre ainsi préparé et on laissera en contact 2 heures. Au bout de ce temps l'adhésif est enlevé, la peau nettoyée à l'essence ou à l'éther et on lit la réaction après au moins une demi-heure. La quantité de substance utilisée est d'ordinaire de 1/10 à 2/10 de cm³ d'une solution aqueuse ou alcoolique, ou huileuse suivant la nature du produit à une dilution donnée. Le taux de cette dilution devra être déterminé avec beaucoup de soin sur des sujets eczémateux dont la sensibilité épidermique est grande.

Le taux de dilution varie beaucoup avec la substance. Il faudra également ne pas confondre une réaction caustique avec une réaction eczématisque, et toujours penser à des irritations possibles de l'adhésif.

Lorsque la dermite est localisée, beaucoup d'auteurs conseillent d'appliquer le test sur la peau saine, mais aussi près possible de l'éruption. Cela n'est pas

toujours facile d'ailleurs. M. RABEAU l'applique d'ordinaire dans le dos. On a conseillé de faire le test sur la peau dégraissée; il y a un inconvénient à cette méthode, c'est que l'état de la surface de la peau peut modifier la substance appliquée.

On sait que le pH de la peau a des grandes variations suivant les régions et que certaines peaux eczémateuses ont une inaptitude à se défendre contre les substances alcalines appliquées à leur surface. Le pH varie aussi avec les sujets et avec leur régime. Certains tests n'ont pu être positifs qu'avec la substance appliquée sur un carré de tissu imbibé de sueur. Certains tests doivent aussi être activés par la lumière. Enfin JAUSION et TZANCK nous ont appris qu'une injection d'histamine à distance pouvait faire apparaître un test jusque là invisible.

Le test devra parfois être répété au même point avec la même substance (sommation) afin d'obtenir une réponse. Il faudra aussi le refaire même si il est positif sur une autre région quelques temps plus tard, car il peut y avoir des variations suivant les régions et dans le temps. Une fois le malade guéri on le refera également.

Avant que de dégager des conclusions de la lecture de ces tests épicutanés, nous allons décrire un autre procédé beaucoup plus fin d'exploration : le test palpébral.

C'est à M. RABEAU et à Mlle UKRAINZYC que reviennent le mérite d'avoir en 1936 proposé cette épreuve.

Ces auteurs l'ont expérimenté sur une grande échelle, et en ont souligné toute sa portée pratique

En 1873, BLACKLEY pratiquait son « ophtalmic or eye test » en déposant dans le cul de sac conjonctival une trace de suspension de pollen, essayait de déterminer ainsi le rôle sensibilisant de la fièvre des foins.

Plus tard, en 1907, WOLFFE EISNER et CALMETTE pratiquent l'ophtalmo réaction à la tuberculine, expérience qui eût alors un grand retentissement.

En mai 1936, Monsieur RABEAU qui désirait une épreuve épidermique, et qui employait des substances nocives pour la muqueuse mettait au point une nouvelle méthode : *le test palpébral*. Cet auteur avait déjà constaté combien était fréquente l'atteinte des paupières dans les dermites artificielles et voulut mettre à profit cette constatation clinique.

A ce niveau en effet la peau de cette région est excessivement fine, très mobile, très vascularisée. La couche cellulaire sous cutanée y est fort mince, constituée par un tissu lâche, ne renfermant que peu de graisse. Elle se laisse facilement infiltrer et distendre plus qu'aucune autre région du corps. La grande mobilité de la paupière pendant le jour qui augmente consi-

dérablement sa vascularisation, l'exposition à la lumière, ont paru à l'instigateur de cette méthode des conditions favorables.

Depuis plus de sept ans M. RABEAU a fait des milliers de tests sans aucuns inconvénients pour les malades. Depuis, nombre de dermatologistes l'utilisent.

Technique : on prie le malade de fermer les yeux; puis avec une petite baguette de verre trempée dans la substance suspectée à une dilution voulue ou peint le sillon orbito-palpébral d'une des paupières.

Il suffit que le liquide mouille le sillon. La quantité utilisée est minime : une gouttelette. Le malade ouvre alors les yeux, dès ce mouvement le pli se forme, retenant le liquide. L'œil une fois ouvert on ne voit pas le plus souvent que le test a été pratiqué. Il est bien évident que cette épreuve se fasse toujours sur une paupière saine, et ne présentant aucun œdème même discret. Dans les heures qui suivent, le malade n'a pas de sensation désagréable, mais si cette éventualité se produisait sous forme de cuisson ou de prurit, il n'aurait qu'à laver sa paupière avec un peu d'eau bouillie.

La lecture se fera 24 heures après et aussi les jours suivants, car la réponse peut être subite. Mais même précoce son évolution peut être longue, et on doit la suivre au même titre qu'un autre fait clinique. La sensibilité très élective de la paupière rend les modalités

des réponses nombreuses et variées. Elles vont d'un œdème pâle à peine rosé qui vient ourler le bord libre de la paupière, réaction que l'on ne décèle bien qu'en comparant avec la paupière indemne de tout produit, jusqu'à l'œdème rouge ou mauve distendant la paupière.

Il existe évidemment beaucoup de degrés entre ces deux extrêmes. La paupière peut n'être que légèrement enflée, et le sujet a la sensation qu'elle est alourdie, épaissie. L'œdème ne peut être important que dans le pli, qui de ce fait n'est presque plus formé, il peut être limité à la zone de l'application.

Cet œdème variable dans son importance et sa couleur peut être semé de petites vésicules, dans d'autres cas ce sont des papules plus ou moins larges, plus ou moins surélevées, de couleur parfois nettement plus foncée, se détachant sur cette paupière gonflée.

Lorsque l'intolérance est très vive, mais alors il est prudent de ne pas pratiquer ce test, il peut y avoir réaction conjonctivale secondaire et parfois, mais plus rarement encore, réaction ganglionnaire. Il est intéressant de noter que l'aspect du test diffère non seulement avec chaque individu, mais encore avec la substance employée. Cette différenciation n'est cependant pas tellement nette que l'on puisse à leur seule vue incriminer la substance qui a produit la lésion.

La réponse cutanée atteint son maximum en géné-

ral vers la vingt-quatrième heure. La durée d'évolution du test est assez courte, et le plus souvent au bout de quelques jours il n'y paraît plus rien.

Dans les dermites artificielles ce test est un test d'« exception », de « décision » il vaut pour les réactions de lecture difficile, par conséquent dans les cas où la réaction, si elle est positive par ce mode, doit être discrète.

Dans nos recherches sur les sensibilisations aux pommades contenant des anesthésiques synthétiques, nous ne le rechercherons que si plusieurs produits ont été appliqués, mais non si nous soupçonnons déjà la nature de la dermite artificielle.

Si la réponse épicutanée est douteuse, on adjoindra à cette méthode celle complémentaire du test palpebral où l'on a toujours une plus grande sensibilité.

En somme cette méthode est précieuse car elle permet de mettre en évidence des intolérances qui sans cela auraient échappé à tout autre procédé d'investigation.

L'exploration fonctionnelle d'un seul malade peut parfois demander beaucoup de temps et de patience. Nous insistons encore sur le fait que l'examen clinique et l'interrogatoire nous aideront grandement à l'établissement de notre diagnostic, car le « sens clinique » en dermatologie aussi bien que dans les autres branches de la Médecine garde toute sa valeur; et la

simple lecture d'une réaction cutanée ou humorale ne peut à elle seule faire autorité en manière d'infailibilité. Toutefois la valeur d'un test positif, à intervalles répétés, à une substance utilisée avec laquelle le sujet a été longtemps en contact, est considérable. Par contre, la signification d'un test négatif est loin d'être absolue. Un test négatif n'est pas un argument suffisant pour exclure l'éventualité de la dermite envisagée.

Cependant lorsqu'un test est négatif avec une substance eczématogène connue, avec laquelle le sujet est en contact pendant de longues périodes, lorsque le test a été répété plusieurs fois sur la peau devenue normale, il est vraisemblable de penser que la dermite ne peut être rapportée à cette substance.

Disons maintenant un mot des inconvénients « majeurs » qui, si ils étaient vérifiés devraient nous faire rejeter l'emploi de cette méthode d'investigation. Certains ont insisté sur le danger que peuvent représenter de telles épreuves. M. RABEAU en a pratiqué des milliers, et jamais il n'a vu un accident se produire. Il est évident que pendant la période aiguë des dermatites il est d'une élémentaire prudence de s'abstenir, de même si l'on soupçonne une intolérance considérable chez un malade, on se servira d'une dilution au-dessous du seuil normal.

D'autres auteurs enfin ont invoqué des possibilités

de sensibilisation par cette voie épidermique à des substances avec lesquelles le sujet pourrait être plus tard en contact.

Toutes ces objections ne pèsent pas en regard des immenses services que cette méthode a su rendre pour le diagnostic et le pronostic des dermites artificielles, médicamenteuses et professionnelles.

*
**

Voici une liste des substances eczématogènes (série R) avec leur taux de dilution qui est d'usage courant dans les laboratoires des tests.

Huile d'Aniline	25 %
Paraphlénilène diamine	1 %
Paraminophénol	5 %
Huile de cade	10 %
Goudron	10 %
Mercure	0,1%
Chrome	1 %
Huile de rose	10 %
Lavande	10 %
Mélange d'extraits de parfums	pur
Huile de Bergamotte	10 %
Citronelle	1 %
Huile de géranium	10 %
Huile de laurier	10 %
Phénol	1 %
Formaldéhyde	10 %

Iodure de potassium	5 %
Iodure de sodium	5 %
Lugol	pur
Huile de camomille	10 %
Huile de camphre	10 %
Essence de térébenthine	10 %
Résorcine fraîche	5 %
Novar	1 %
Eau de Javel 12° chl.	pur
Chlorhydrate de quinine	1 %
Huile de thym	10 %
Teinture de marronnier	10 %
Acide chlorhydrique	1 %
Cocaïne	10 %
Novocaïne	10 %
Stovaïne	10 %
Savon noir	pur

Nous allons maintenant aborder l'étude des différentes préparations contenant des anesthésiques synthétiques, et nous appuyant sur des observations cliniques, tenter de montrer à quelles sortes de lésions cutanées sont exposés les sujets intolérants ou sensibilisés à ces produits.

Nous verrons que chaque individu sensibilisé réagira selon la qualité de son « terrain » d'une façon différente; les lésions observées seront dissemblables du triple point de vue de leur intensité, du temps

qu'elles auront mis à se constituer, et de la nature de l'anesthésique mis en cause.

Nous ne nous étendrons pas sur la thérapeutique à suivre, car comme dans toute dermatose professionnelle, le traitement sera surtout prophylactique. Les méthodes de désensibilisation ne seraient ici qu'une vue de l'esprit, et seule la suppression de l'agent responsable amènera rapidement et totalement la disparition des phénomènes morbides.

Enfin, dans un dernier chapitre nous serons amenés à faire état des données récentes ayant trait à ces « sensibilisations de groupe ».

Nous ferons entrer dans notre exposé l'étude d'un corps chimique, présentant une certaine parenté de structure organique avec la plupart des anesthésiques synthétiques; et à la lumière des travaux de MM. FLANDIN, RABEAU, Mlle UKRAINZYC, BOVET et DEPIERRE nous essayerons d'établir les leçons à tirer de telles constatations biologiques, chimiques et cliniques

ETUDE DES PRODUITS CONTENANT DES ANESTHESIQUES SYNTHETIQUES

Voici quelques pommades, crèmes, solutions ou suppositoires, qui sont livrés dans le commerce sous les noms suivants que nous prenons à titre d'exemple du fait de leur emploi très fréquent :

Rectoline

Sédothyol

Nestosyl

Percaïnal

Acéolex

Euplastyl

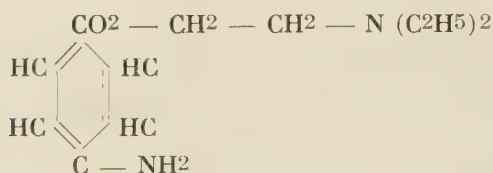
1°) *Composition de la Rectoline :*

Solution d'adrénaline à 1/000 X gouttes.

<i>Scurocaïne</i>	0,40
<i>Orthoforme</i>	0,10
Extrait stable de marron d'Inde	0,50
Excipient spécial lanoliné	40 gr.

La scurocaïne qui est le chlorhydrate de para-ami-

no-benzoyl diéthylamino éthanol correspond à la formule chimique développée suivante :



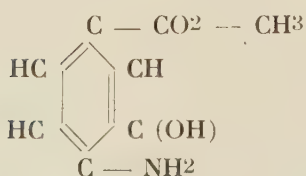
Les orthoformes sont des composés se rattachant à la série des amino acides, mais présentent en plus dans leur molécule une fonction phénol.

Ils possèdent des propriétés anesthésiantes marquées, en relation d'ailleurs avec leur constitution chimique.

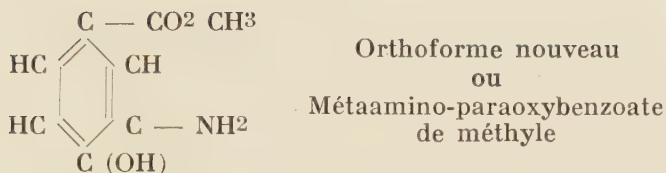
L'apparition d'une fonction phénol leur confère en outre des propriétés antiseptiques.

On utilise en thérapeutique deux orthoformes, isomères de position, ce sont des oxyaminobenzoates de méthyle, l'un, le plus anciennement connu, peut-être considéré comme dérivant de l'acide métaoxybenzoïque, sur lequel est fixé une fonction NH_2 en *para*; l'autre, introduit plus récemment, est apparenté avec l'acide paraoxybenzoïque aminé en position *méta*.

Voici leurs formules :



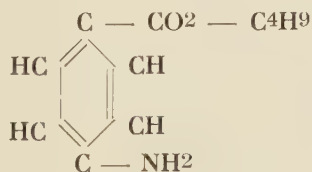
Orthoforme ancien
ou
Paraamino-métaoxyl
benzoate de méthyle



2°) *Sédothyol*.

<i>Scuroforme</i>	4,75
Alcool orthoxybenzylique	1,75
OZu	1
OTi	5 g.
Hydroxyde orthotitanique colloïdal	1
Extrait d'hamamélis frais	1
Borate de soude	0,10

Etablissons la formule du scuroforme qui est le
Para amino benzoate de butyle normal.

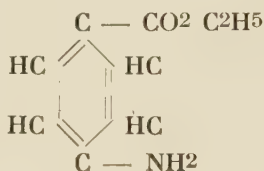


3°) *Nestosyl*.

<i>Paramino benzoate d'éthyle</i>	2 g.
Paraamino benzoate de butyle	2
Métadioxybenzène	2
Zno	1
Oxyquinoleine	0,006

Nous connaissons déjà la formule du scuroforme.

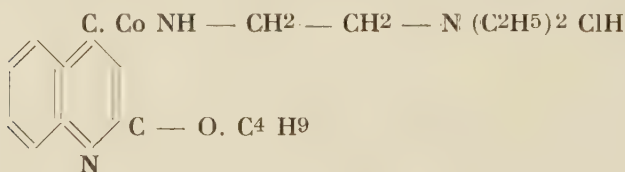
La formule du *Para amino benzoate d'éthyle* ou *Anesthésine* ou *Benzocaïne* est la suivante :



4°) *Percaïnal* :

<i>Percaïne</i>	1 gr.
Eau d'hamamelis	16 gr.
Excipient q. s. p.	100 gr.

La *percaïne* est le chlorhydrate de l'amide butyloxycinchonique de la Diéthyl-éthyle diamine :



5°) *Acécolex* :

Chlorure d'acétylcholine .	2
Fenchone	10
<i>Paraaminobenzoate</i> de butyle	1
Ichtyolsulfonate d' NH^4	1,25
OTi	2
OZn	15

Nous connaissons déjà la formule du *Scuroforme*.

6°) *Euplastyl* :

Sulfoichtyolate d'ammoniaque	1
Huile de Chaulmoogra	1,50
Sulfate de cuivre	0,10
<i>Paraaminobenzoate de butyle</i>	2
Oxyde de zinc	6
Oxyde de titane	1
Excipient q. s. p.	100

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 (M. RABEAU)

Le 1^{er} décembre 1935, Madame A..., 35 ans, se présente à nous atteinte d'une dermite très étendue avec prurit généralisé à point de départ périnéal.

Le début de l'affection remontait au 2 septembre 1935. Les lésions considérables que l'on constatait le 1^{er} décembre s'étaient constituées peu à peu, tout d'abord très discrètes excoriations cutanées au niveau de la région périnéale, puis eczématisation de ces lésions, apparition d'un prurit intolérable. De proche en proche la dermite est généralisée au bout de trois mois.

L'état général de la malade n'est à cette époque que peu touché, mais le fait que cette dermite traîne en longueur, contribue à affaiblir son moral. Elle consulte plusieurs médecins en ville qui instituent des médications symptomatiques et des sédatifs. Et tour à tour ils usent de belladone, de pansements gastriques, d'oxyde de zinc, d'hyposulfite intra veineux, de liniment oléo-calcaire, mais tous continuent à maintenir dans leur thérapeutique l'emploi de suppositoires de Rectoline qui depuis le début de cette affection cutanée à départ anal soula-geaient grandement la malade.

Enfin après quatre mois de traitements infructueux,

la thérapeutique homéopathique ayant elle-même été instituée sans résultats, la malade nous est adressée pour décider de l'opportunité d'un traitement par rayons X. A cette époque elle présentait une dermite généralisée, un prurit énorme, intolérable. Son état général est altéré, elle ne dort pas, ses urines sont rares, la langue saburale. L'anorexie est totale; son moral est très atteint.

On note au niveau de l'anus, gagnant la vulve un eczéma suintant très prurigineux, très enflammé. Devant ce tableau clinique le diagnostic de dermite artificielle est posé.

La thérapeutique consiste en la suppression de toutes les pommades calmantes qui successivement ont été appliquées : feuilles de coca, pommade Sédothyol. Rectoline. Seuls des pansements à la camomille sont recommandés.

Vue l'étendue des lésions, il n'est pas question de pratique de tests sur une telle peau.

Au bout de quelques jours, les œdèmes régressent, l'eczéma pâlit, les urines réapparaissent, le mieux persiste et progresse très rapidement, et fin décembre la malade est rétablie.

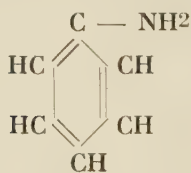
En février, alors que son épiderme est devenu normal on pratique sur elle l'épreuve des tests épi-cutanés aux anesthésiques, on constate que les tests au *Scuroforme* et à la *Novocaïne* sont fortement positifs, ce qui vérifie le diagnostic clinique de dermite artificielle aux anesthésiques.

On conseille à Mme A... la suppression définitive des produits contenant des anesthésiques synthétiques.

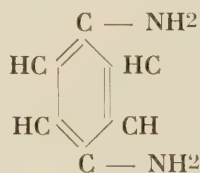
Nous voyons de nouveau cette jeune femme en fé-

vrier 1939. Elle se présente à nous avec un œdème du visage, du front et des paupières survenu sans cause apparente.

Nous apprenons toutefois en l'interrogeant avec soin que quelques jours auparavant, Mme A... était allée chez un coiffeur se faire faire un schampoing et teindre quelques mèches sur le point de blanchir. Quatorze heures après l'application de cette teinture notre malade vit apparaître un très léger œdème palpébral qui augmenta jusqu'au quatrième jour. Incontestablement il s'agissait d'une intolérance à la paraphénylène diamine, et cliniquement, elle avait fait sa sensibilisation par les anesthésiques qui avaient été largement prescrits en 1935.



Aniline



P. phénylène
Diamine.

OBSERVATION N° 2 (M. RABEAU)

Il s'agit d'un médecin M. J..., âgé de 34 ans qui au début de juin 1935 constate sur les faces latérales des deuxième, troisième et quatrième doigts de la main gauche, des vésicules de dysidrose très prurigineuses qui persisteront tout l'été. Il n'y a aucun élément purulent. Toutes ces lésions disparaissent fin septembre 1935 au cours d'une période militaire que M. J... accomplit au camp de Coettquidam. Il attribue volontiers cette guérison au fait que pendant ce laps de temps il lava ses mains moins

fréquemment que lors de l'accomplissement de ses fonctions médicales.

En décembre 1935 reprise : apparition de 35 vésicules à contenu louche, puis purulent s'étendant sur la face dorsale de tous les doigts. A la main droite, seulement quelques éléments épars.

Les pustules crèvent, l'infection s'étend occasionnant une véritable dermite très douloureuse.

Toutes les thérapeutiques instituées sont vouées à l'échec le plus complet. Dans l'ordre on note des applications de Dakin, de permanganate, d'ichtyol, des ampoules d'inosepta, de l'aloplastine, du dermoplastol.

En janvier 1936 comme aucune amélioration ne se manifestait le Docteur J... vient à Paris et va à l'Hôpital Saint Louis. On institue un traitement très peu agressif : bains de décoction de guimauve, compresses de liniment oléo-calcaire, attouchements de violet de méthyle, hyposulfite de Na per os.

A cette époque, apparition de cinq furoncles sur l'avant-bras et le dos de la main gauche. Guérison obtenue après un mois de traitement, mais persistance de quelques éléments secs et prurigineux.

Pendant l'été 1936 : état stationnaire.

En novembre 1936 : les mêmes lésions réapparaissent, caractérisées toujours par leur siège et leur aspect identiques. Mais le prurit a disparu.

Le 12 novembre 1936 le Docteur J... nous consulte. L'interrogatoire précis et minutieux nous révèle ce que ce médecin n'avait pas noté : à savoir que cette dernière poussée a nettement coïncidé avec des manipulations ré-

pétées de solution de novocaïne à 1/100 pour infiltrations anesthésiques.

Toute la gamme des tests est passée en revue.

Toute la série R est négative.

L'intra dermo à la novocaïne est franchement +.

Les épidermo réaction : à la novocaïne positif à partir seulement du troisième jour.

La série des anesthésiques : orthoforme, scuroforme, anesthésine sont positifs. Les tests à l'aniline, la paraphénylène diamine et au paraminophénol sont également positifs.

Le traitement institué est le suivant : pommade à l'oxyde jaune de Hg. Solution de Tanin.

Guérison obtenue en 15 jours, trois semaines. Guérison absolument complète.

Depuis le Docteur J... manipule la novocaïne avec des gants, mais en janvier 1936, il constate la réapparition de quelques éléments très discrets, sans prurit.

Au mois de mai de la même année, il manipule accidentellement *sans gants* de la novocaïne. Huit jours après il note des vésicules de dysidrose très étendues sur les doigts de la main gauche. Aucun traitement, et disparition en une dizaine de jours.

Cette dernière poussée a nettement coïncidé avec la manipulation de novocaïne.

Depuis la guérison est totale et parfaite, et jamais plus, M. J... n'a eu à noter les phénomènes morbides qui l'ont assailli pendant un an et demi.

OBSERVATION N° 3

Il s'agit de Monsieur M..., âgé de 21 ans, coiffeur pour dames qui se présente dans le service dans les premiers jours d'août 1942 porteur d'une dermite de la paupière droite.

De plus on constate au niveau de sa main droite trois plaques d'eczéma suintant.

Ces accidents remontaient à deux mois et demi. Son médecin tout d'abord consulté avait diagnostiqué un eczéma banal et avait institué une thérapeutique qui s'avéra totalement inefficace.

Monsieur M... n'arrêta jamais son travail, et continua comme par le passé à coiffer et teindre les cheveux de ses clientes.

Lorsque nous le voyons, nous lui conseillons d'interrompre tout travail pendant un laps de temps assez long. La thérapeutique calmante que nous lui indiquons est banale, et lorsque un mois après nous le revoyons, il ne présente plus aucunes lésions cutanées.

Nous pratiquons alors sur lui les tests cutanés, mais tous s'avèrent négatifs, sauf celui à l'essence de térébenthine. Nous lui faisons alors des tests palpébraux.

Le test à l'essence de térébenthine est toujours excessivement positif ainsi que maintenant celui à la para-phénylène diamine. Mais les tests au scuroforme et à la butelline sont négatifs.

Nous conseillons au malade d'abandonner la manipulation de produits contenant de l'aniline ou ses dérivés.

OBSERVATION N° 4

Madame V..., 45 ans, sans profession vient à la consultation au début du mois de novembre 1941. Elle était porteuse d'une dermite du thorax gauche avec inflammation suintante, ayant débuté il y a trois semaines. L'histoire est typique de sensibilisation. Il y a six semaines, la malade présenta un zona thoracique.

Le médecin consulté prescrit une pommade calmante (percaïnal).

Elle est si bien soulagée qu'elle continue des applications journalières de ce produit depuis ce jour jusqu'au moment où nous la voyons.

La dermite irritante a débuté il y a trois semaines.

Outre cette dermite on constate un rash généralisé presque scarlatiniforme.

Les tests sont positifs très fortement à la percaïne.

Il n'y a pas d'autres intolérances.

La malade a guéri, mais n'a pu être testée par la suite.

OBSERVATION N° 5

B... Suzanne, âgée de 29 ans.

Profession coiffeuse depuis 10 ans. Vient consulter le 10 avril 1942 pour une dermite des mains avec lésions suintantes ayant débuté deux mois auparavant.

Les premiers troubles ont débuté il y a deux ans par des malaises généraux, céphalée, vertiges, puis des troubles de la vue. Ensuite un œdème du visage et des paupières qui n'ont pas été rattachés à leur cause : la para-

phénylène diamine. Actuellement, la dermite évoque l'idée d'un eczéma artificiel, d'origine professionnelle.

Les tests aux produits qu'elle manipule au cours de son métier donnent des résultats positifs : (paraphénylène diamine très positif, discret avec l'aniline).

La recherche de la sensibilisation aux anesthésiques montre un test positif au nestosyl.

Il s'agit donc d'une dermite artificielle professionnelle, chez une malade dont les troubles d'intolérance ont commencé deux ans auparavant par des phénomènes généraux et qui présentait en même temps une sensibilité au paraaminobenzoate d'éthyle.

ETUDE DES SENSIBILISATIONS DE GROUPE

L'analyse de ces différentes observations nous a permis de constater que certaines catégories d'individus sont sensibilisables aux anesthésiques synthétiques. Nous avons vu que les lésions n'étaient pas identiques, mais surtout grâce à l'étude systématique des tests épicutanés, nous avons pu voir qu'à côté de ces réactions aux anesthésiques synthétiques, il pouvait en exister d'autres du fait de la parenté chimique de ces corps.

Même lorsque nous avons trouvé le produit sensibilisant, nous avons été amenés à rechercher par la méthode des tests, des sensibilisations voisines, et la première observation citée nous a permis de constater cliniquement que la malade réagissait de la même façon aux pommades anesthésiques et ultérieurement à la paraphénylène diamine.

La preuve inverse a également été établie.

Par les faits cliniques que nous avons pu constater nous-même, et en nous appuyant sur les arguments de MM. FLANDIN, RABEAU, NITTI, BOVET et DEPIERRE

nous tenterons de démontrer par quel mécanisme de telles réactions puissent se concevoir.

Déjà en novembre 1936, MM. FLANDIN, RABEAU et Mlle UKRAINZYC présentaient à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie des observations de malades intolérants aux anesthésiques synthétiques qui donnaient également et très précocément des réactions positives avec des produits contenant des substances à base d'aniline. Ils soulignaient la rareté des intolérances multiples.

Ces auteurs insistaient sur la notion de « groupe chimique », mais quel était le rôle exact que jouait dans ce phénomène la constitution chimique de ces différents corps ?

Enfin, un fait était toutefois bien établi : à savoir que certains sujets à « terrain » eczématisques pouvaient devenir intolérants aussi bien aux pommades anesthésiques qu'à l'aniline.

Depuis, avec Monsieur RABEAU et ses collaborateurs nous avons pu étudier une trentaine de cas d'intolérance aux anesthésiques.

Par la méthode des tests, nous avons observé un nombre considérable de malades atteints de dermites artificielles plus ou moins étendues, quelques-unes de durée déjà ancienne pour certains desquels nous avons pu établir que la cause en était un anesthésique contenu dans une pommade.

Ces malades présentaient des ulcères variqueux, des dermites prurigineuses, du prurit anal etc... et des pommades calmantes leur avait été prescrites :

Euplastyl	Rectoline
Sédothyol	Percaïnal
Nestosyl	Acécólex

L'usage de ces pommades avait été en général continué pendant assez longtemps. Tout d'abord la relation de cause à effet n'avait pas été retenue. Ils nous étaient adressés avec des lésions parfois très étendues du fait de l'impossibilité où l'on était de les améliorer.

Nous le répétons, ces pommades contenaient le plus souvent du Scuroforme, de l'Anesthésine des orthoformes; de la *stovaine* seuls ou associés. L'un de ces malades, dont l'observation « princeps » avait été établie par M. RABEAU en 1928, et éprouvé souvent depuis, avait utilisé pour des hémorroïdes une pommade Rectoline. Le soulagement avait été presque total, mais depuis, il présentait au niveau du scrotum, du périnée et des cuisses des lésions eczématiformes très étendues. *La cause n'en avait* tout d'abord pas été décelée; mais le malade avait acquis depuis une sensibilisation aux anesthésiques synthétiques. Quelques années plus tard il est opéré par un oculiste. Ce dernier lui fait une anesthésie à la novocaïne. Presque immédiatement se greffe un eczéma du visage.

Il se présente à l'hôpital Saint-Louis porteur de cette dermite, mais sans qu'une relation ait été établie entre ces deux manifestations qui pour son médecin relevaient d'une même « constitution eczémateuse » ce dernier évoquant à bon escient certes, mais sans l'approfondir davantage une notion de « terrain ».

Les épreuves épicutanées furent positives à la pommade ainsi qu'à la novocaïne. Ultérieurement une goutte de collyre à la novocaïne déposé sur l'œil qui était enflammé lui occasionna une dermite importante. Chez tous nos malades nous avons pratiqué des tests avec d'autres anesthésiques : orthoforme, anesthésine, scuroforme, novocaïne, stovaïne. A titre de contrôle, et aussi parce que certaines préparations en contiennent nous avons exploré la sensibilité de nos malades avec le chloréthane et avec la Delcaïne qui est le chlorhydrate de pseudo cocaïne droite.

Tous ont réagi positivement aux anesthésiques synthétiques, sauf au chloréthane et à la Delcaïne. Cette pseudo cocaïne droite contient un groupement amimé en même situation, la seule différence vient de l'isomérisie d'ordre stéréo chimique. Il y a là, nous semble-t-il un fait intéressant à signaler.

La tolérance de la pseudo cocaïne droite pour les malades sensibilisés au groupement amine paraissait surprenant d'autant que ce fait avait été noté sur vingt cinq malades examinés plusieurs fois.

Un de ces malades, H., observé depuis 1934 et qui fut testé à nouveau en 1938 a présenté des réactions épicutanées positives à cette substance, alors qu'il l'avait tolérée jusqu'ici. Il est vrai que ce malade avait une intolérance particulièrement grande, et que le seuil était chez lui très bas. Peut-on admettre qu'il s'agisse d'un élargissement de la sensibilité ?

Doit-on penser que cette substance du fait de sa structure sensibilise exceptionnellement ? Il semble a priori qu'elle le doive moins que les anesthésiques au groupement amine primaire.

Dans les cas où les tests s'avéraient positifs, ces derniers l'étaient à des degrés différents tant au point de vue de la précocité de leur apparition, qu'à l'intensité de la réaction et cela vu l'anesthésique incriminé.

Les tests à la novocaïne et au scuroforme par exemple différaient d'intensité chez plusieurs malades ; mais tous étaient positifs.

L'intolérance à une de ces substances anesthésiques s'étend donc à celles du même groupe.

Comme des tests de contrôle sont toujours faits systématiquement à tous nos malades en dehors des substances au sujet desquelles nous effectuons des recherches particulières, nous faisons des tests avec trente-trois substances différentes choisies parmi celles dont nous avons le plus souvent observé l'intolérance.

Grâce à cette exploration méthodique, nous avons

été amenés à constater une intolérance à l'aniline chez certain nombre de malades sensibilisés aux pommades contenant des anesthésiques synthétiques.

Chez certains, l'épreuve à la paraaminophénylène diamine et au paraaminophénol a pu être faite et a été positive.

Des tests palpébraux faits avec des traces de solution d'aniline d'un côté et de scuroforme de l'autre ont donné des œdèmes de la paupière avec rougeur persistant plusieurs jours.

L'épreuve inverse devrait-être concluante, elle le fut.

Les malades chez lesquels une intolérance avait été notée aux teintures du groupe aniline : (Aniline, Paraaminophénol, Paraphénylène diamine) à la suite du port de robes teintes, de poussières, de teintures de cheveux, furent convoqués à l'hôpital Saint-Louis

Les épreuves épicutanées aux substances synthétiques anesthésiques ont été positives dans plus de la moitié des cas (40), et à des degrés variables. Dans l'ensemble, les malades intolérants aux anesthésiques synthétiques, ont donné des résultats précoces à l'aniline. Les sujets intolérants à l'aniline ont donné des réactions plus tardives, mais également nettes aux anesthésiques.

Il est vraisemblable que pour les premiers, comme l'usage du médicament a été continué pendant un cer-

tain temps, de meilleures conditions de sensibilisation ont été ainsi réalisées.

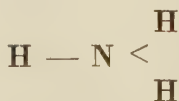
La formule chimique de ces différents corps nous prouvera l'incontestable parenté qui les unit les uns aux autres.

Mais auparavant rappelons brièvement les principales propriétés de la fonction Amine.

Avec les nitriles et les amides elles constituent les trois principales fonctions azotées.

C'est WURTZ qui découvrit cette classe de corps en 1848. HOFFMANN l'année suivante institua une méthode régulière et très générale de la préparation à partir de l'ammoniaque, et fit la distinction fondamentale des diverses sortes d'amines.

Les amines sont des ammoniacques composés, qui résultent de la substitution de résidus de carbures monovalents aux atomes d'hydrogène de l'ammoniaque. Suivant que dans l'ammoniaque



on remplace ainsi 1, 2 ou 3 atomes d'hydrogène, on obtient une amine qui est primaire, secondaire ou tertiaire

Les propriétés essentielles des amines sont analogues à celles de l'ammoniaque; comme celle-ci, ce sont

des bases, que neutralise une molécule d'acide monobasique en donnant des sels.

A l'égal des sels ammoniacaux, les sels d'amines sont immédiatement décomposés par les alcalis caustiques, avec mise en liberté de l'amine.

Des différences fondamentales existent entre les amines primaires RNH_2 et les amines secondaires $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, et plus encore entre ces deux sortes d'amines et les amines tertiaires. Grâce à l'hydrogène fixé sur l'azote, les amines primaires et secondaires sont susceptibles de maintes réactions que ne donnent pas les amines tertiaires.

AMINES PRIMAIRES

Les amines primaires peuvent être considérées comme résultant de la substitution du résidu monovalent NH_2 à un atome d'hydrogène dans les hydrocarbures. Exemple C_2H_6 (éthane) $\rightarrow$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ (éthylamine). Elles ne diffèrent donc des alcools et des phénols que par l'existence du reste NH_2 à la place de l'oxydryle OH . Exemples :

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (éthanol) $\rightarrow$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ (éthylamine).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ (phénol) $\rightarrow$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ (phénylamine ou Aniline).

AMINES SECONDAIRES

On en distingue trois sortes :

1°) Amines à deux résidus alcooliques.

Exemple : Diéthylamine $\text{NH} (\text{C}_2\text{H}_5)_2$

2°) Amines à deux résidus phénoliques.

Exemple : Diphénylamine $\text{NH} (\text{C}_6\text{H}_5) \text{NH}_2$

3°) Amines mixtes; dont un résidu est alcoolique et l'autre phénolique.

Exemple : méthylphénylamine $\text{HN} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ < \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$

AMINES TERTIAIRES

1°) Amines à trois résidus alcooliques.

Exemple triméthylamine $\text{N} (\text{CH}_3)_3$

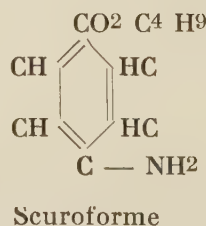
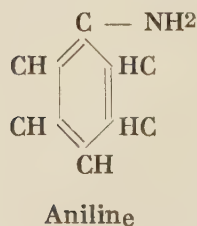
2°) Amines à trois résidus phénoliques, on ne connaît guère que la triphénylamine $\text{N} (\text{C}_6\text{H}_5)_3$

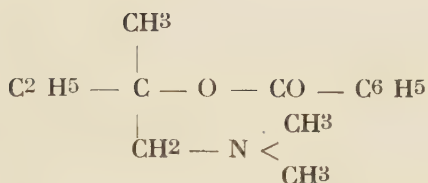
3°) Amines mixtes.

L'Aniline comprend un groupement amine primaire.

Parmi les corps anesthésiques : l'orthoforme, l'Anesthésine, la Novocaïne, le Scuroforme possèdent un groupement amine primaire, la stovaïne, un groupement amine tertiaire.

Il s'agit d'une réaction de groupe.





Stovaïne ou chlorhydrate de diméthylamino-diméthyl éthyl benzoyl carbinol.

Nous aurons toujours présent à l'esprit que ces intolérances ne sont pas particulières à une de ces substances, mais s'étendent à toutes celles du même groupe, à des degrés divers...

Nous conseillerons donc à nos malades d'user avec beaucoup de circonspection de ces produits contenant des anesthésiques synthétiques.

Pour M. FOURNEAU la production de ces phénomènes allergiques serait grandement influencée par la fonction aminée supplémentaire : orthoforme, anes-thésine, novocaïne.

MM. FLANDIN, RABEAU et Mlle UKRAINZYC avaient déjà vu en 1936 l'importance de cette fonction amine primaire, et insistaient déjà sur l'intérêt que présente la position de cette fonction.

MM. NITTI, BOVET et DEPIERRE de l'Institut Pasteur ont à leur tour étudié les phénomènes allergiques provoqués par certaines amines aromatiques.

Ils ont montré que les isomères ortho et méta sont dénués de tout pouvoir sensibilisant, et que le dérivé

monoacétylé de la paraphénylène diamine ne provoque pas de phénomènes allergiques.

Bien au contraire, l'adjonction d'une troisième fonction aminée sur le noyau en para semble exalter le pouvoir sensibilisant de ces corps.

Dans ce dernier chapitre nous allons tenter de tirer les enseignements qui se dégagent de leurs travaux.

Ces auteurs ont établi que parmi les différentes amines aromatiques, la paraphénylène diamine se montre douée d'un pouvoir sensibilisant extrêmement marqué et constant.

Ils ont étudié les relations qui unissent la structure chimique des amines de cette série et leur pouvoir sensibilisant.

De plus ils ont étudié les résultats qui pourraient en découler, en adjoignant sur le noyau de la paraphénylène diamine une troisième fonction, et le blocage d'une de ses fonctions aminées.

Voici leur technique. — Ils utilisent la voie intradermique chez le cobaye.

Pendant dix jours ils injectent dans le derme une solution aqueuse 1/100 de corps à étudier à la dose de 0 cc 1. Vingt jours après la dixième injection de ce corps, les animaux sensibilisés réagissent à une injection seconde de ce corps par des réactions cutanées extrêmement marquées et par des phénomènes nécroti-

ques; tandis que cette même substance ne produit aucun effet chez les cobayes neufs.

La date élective pour la lecture est le troisième ou quatrième jour.

Les animaux préparés par injection de paraphénylène diamine réagissent d'une façon constante à l'injection seconde de ce corps.

Par contre, les deux isomères ortho et méta sont dérivés de tout pouvoir sensibilisant dans les mêmes conditions expérimentales.

Ils ont démontré que la position *para* est particulièrement favorable à la production des phénomènes allergiques.

L'importance de la position *para* est d'ailleurs aussi grande dans la série des phénols, et il ne faudrait pas la limiter seulement aux amines aromatiques.

Ils ont également insisté sur le blocage d'une fonction aminée de la paraphénylène diamine. Le dérivé monoacétylé de la paraphénylène diamine ne provoque généralement pas de manifestations allergiques.

Ils ont également remplacé l'une des fonctions amines par une fonction SO_2 NO_2 CH_3 et OH. Ces corps se sont montrés dénués de tout pouvoir sensibilisant. Par contre, l'adjonction d'une troisième fonction aminée paraît exalter le pouvoir sensibilisant de ces corps.

L'adjonction d'une fonction nitrée semble modifier

profondément le pouvoir allergique de la paraphénylène diamine. Les réactions étant négatives.

Il existe même des corps qui font disparaître tout pouvoir allergique à un corps aussi sensibilisant que la paraphénylène diamine.

C'est le cas du curboxyle 2 diamino 1. 4 benzène. Ce corps soluble, injecté au cobaye par voie intradermique s'est toujours montré incapable de le sensibiliser.

De même ce corps injecté à des animaux fortement sensibilisés à la paraphénylène diamine reste sans effet.

De plus, ces auteurs ont constaté que parmi les diamino benzènes isomères, le paraphénylène diamine montrait une action sensibilisante intense par rapport aux ortho et méta phénylènes diamines qui n'ont provoqué aucune réaction allergique.

Nous ne saurions donc trop insister sur la position *para* qu'exerce une telle action favorable dans les phénomènes allergiques. Leurs constatations ne se sont pas arrêtées là, car ils ont vu qu'en choisissant comme point de départ la molécule de la paraphénylène diamine, que l'adjonction d'une fonction sur le noyau benzénique pouvait soit diminuer ou supprimer le pouvoir sensibilisant, (COOH NO_2) soit le laisser inaltéré ($\text{OCH}_3 \text{ CH}_2$) soit l'exalter (NH_2).

Mais dans aucun des cas envisagés cette adjonc-

tion n'a modifié la spécificité des réactions allergiques produites.

Comment ces résultats ont-ils été expliqués ?

Dans le cas des dérivés nitrés, LANDSTEINER et JACOBS ont mis en cause la labilité plus ou moins grande de la fonction NO_2 .

D'après leurs résultats obtenus MM. BOVET, NITTI et DEPIERRE ont constaté que l'adjonction sur le noyau de la paraphénylène diamine d'un radical électropositif (NH_2 , CH_3 , OCH_2) ne modifiait en rien le pouvoir sensibilisant, mais qu'au contraire l'introduction d'un radical électronégatif (NO_2 COOH) le fait complètement disparaître.

Ils expliquent ainsi ce phénomène : en introduisant en ortho par rapport à l'amine de la paraphénylène diamine un groupement électro-négatif, l'on augmente la stabilité de l'amine, et l'on diminue sa réactivité.

Ainsi par leurs expériences, ces auteurs ont montré que le pouvoir sensibilisant de la paraphénylène diamine était lié à deux facteurs : d'une part la structure moléculaire; la position para étant la plus favorable à la production de phénomènes allergiques et d'autre part à la labilité et à la réactivité des fonctions aminées de la molécule.

Ces travaux établissent l'importance de la structure chimique d'un corps sur son pouvoir sensibilisant.

En outre, qu'il s'agisse soit de produits contenant des anesthésiques synthétiques, soit des matières colorantes à base d'aniline, la connaissance de leur structure chimique permet d'induire de leur pouvoir sensibilisant et de la prudence qu'on devra apporter dans leur emploi.

C O N C L U S I O N S

I. — Nous nous sommes attachés dans cette thèse à mettre en valeur le nombre élevé des dermites par sensibilisation.

II. — Nous avons le sentiment que l'emploi de produits contenant des anesthésiques synthétiques, soit en solution, soit sous forme de pommades, favorise cette sensibilisation; d'autant que leur usage se généralise chaque jour davantage.

III. — Nous avons une méthode de choix pour déterminer cette sensibilisation : elle est réalisée par l'étude des tests épicutanés et palpébraux. Les réponses que nous interprétons, traduiront fidèlement les réactions cutanées particulières à chaque individu, à condition toutefois que la technique employée soit bonne.

IV. — Quoique grande, la fréquence de ces sensibilisations l'est à des degrés différents suivant les anesthésiques; en outre elle est fonction de la constitution chimique de ces corps.

De plus, on constate fréquemment que les sujets sensibilisés aux anesthésiques synthétiques, le sont également à l'aniline et à ses dérivés. Cette sensibilisation est plus ou moins étroite. Enfin la notion de sensibi-

lisation de groupe permettra peut-être d'approcher davantage de la connaissance du mécanisme de ces intolérances par sensibilisation.

V. — Les substitutions en *para* jouent un rôle essentiel dans la production des phénomènes allergiques.

VI. — La constatation d'une sensibilité à un anesthésique synthétique contenant une fonction amine primaire ou tertiaire, permet de présumer, et doit faire redouter la sensibilisation plus ou moins étroite à tous les anesthésiques du même groupe; et par conséquent invite à proscrire leur usage chez de tels malades.

En général, la fréquence grande de ces sensibilisations dans la pratique hospitalière doit initier à la prudence dans l'emploi de ces préparations. Le fait que les malades sensibles aux anesthésiques synthétiques le sont également fréquemment expérimentalement aux teintures dérivées de l'aniline, doit proscrire chez de tels sujets l'usage des teintures auxquelles ils pourraient présenter à un degré variable des phénomènes d'intolérance cutanée.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
GOUGEROT

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

BROCQ. — Eruptions eczématisées provoquées par une teinture pour cheveux à base de paraphénylène diamine. (*Bulletin médical*, 1898).

— Eruptions causées par les teintures à base de chlorhydrate de paraphénylène diamine et le diaminophénol. (*Presse Médicale* du 1^{er} septembre 1928).

DALHAYE. — Les accidents cutanés des teintures capillaires. En particulier des teintures à base de dérivés d'aniline. (*Thèse Paris* 1936).

DARIER. — Précis de dermatologie.

DESBUCQUOIS. — Les modifications du sang au cours des états de choc. (*Thèse Paris* 1931).

FEUILLE. — Essai d'interprétation de l'action désensibilisante générale de quelques médications multivalentes non spécifiques. (*Bulletin de la société médicale des hôpitaux*, 20 juillet 1922).

FLANDIN, RABEAU et Mlle UKRAINZC. — La relation étroite d'intolérance entre certains anesthésiques synthétiques locaux et certaines teintures à base d'aniline. Réactions du groupe aminé. (*Anesthésie et Analgésie*, 1936).

- Intolérance à certains anesthésiques synthétiques et à l'aniline. Réaction de groupe. (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 12 novembre 1936).
- A propos de l'intolérance aux substances anesthésiques. (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 8 juillet 1937).
- De l'importance du rôle de la constitution chimique dans l'intolérance aux anesthésiques synthétiques. (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 8 décembre 1938).

Remarques sur l'étiologie et la pathogénie des dermatoses professionnelles basées sur l'observation de mille cas de dermites des travailleurs. (*Archives des maladies professionnelles*. Mai 1939).

GOUGEROT (H.). — L'eczéma, étiologie et pathogénie. Déductions thérapeutiques. Maloine 1937.

- La dermatologie en clientèle. Maloine 1939.
- *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*. Novembre 1933.

GOUGEROT et BLAMOUTIER. — Intolérance anaphylactique aux applications médicamenteuses externes. Huile de cade. Désensibilisation. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*. Mai 1922).

LANDSTEINER et JACOBS. — Studies on sensitisation of animals with simple chemical compounds. (*Journal Exp. Med.*, t. LXI, p. 643, 1935).

MAYER (R.-C.). — Injurious effects of hair dyes. (*Med. Klin JI.* Octobre 1930).

NITTI, BOVET, DEPIERRE. — Les phénomènes allergiques provoqués par certaines amines aromatiques. (*Revue d'immunologie*, t. III, n° 4, juillet 1937).

PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Manifestations asthmatiques chez les fourreurs dues à la sensibilisation à la paraphénylène diamine. (*Académie de Médecine*, 1936).

— Parallèle entre l'anaphylaxie provoquée et l'anaphylaxie spontanée. (*Revue d'immunologie*, janvier 1935).

RABEAU (H.). — Dermatoses artificielles de cause externe par produits chimiques. (*Extrait de l'encyclopédie médico-chirurgicale*, 1^{re} édition 10. 1931).

— Le test palpébral en dermatologie. (*Semaine des Hôpitaux*. Février 1942).

RICHET. — L'anaphylaxie. (Paris, édition 1923).

SABOURAUD. — Du rôle de l'idiosyncrasie dans les affections cutanées chroniques. (*Presse médicale*, 25 août 1928).

SCHUELLER. — De l'inocuité des teintures pour cheveux. Contribution à l'étude des teintures capillaires à base de paraphénylène diamine (1930).

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique; signification de l'hémoclasie. (*Presse Médicale*, 3 avril 1920, p. 181).

WIDAL, ABRAMI. — L'antianaphylaxie. (*Rapport au 15^e Congrès Français de médecine*. Décembre 1920).

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

P A R I S
